

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

371

*Travail du service du D^r Lutembacher
et du laboratoire de M. Debains
à l'hôpital de Versailles.*

Le Traitement

DU

Rhumatisme articulaire aigu franc

PAR

les Injections intraveineuses de salicylate de soude

par Em. SCHLESSER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital de Versailles

Né à Laval (Mayenne)

le 2 Juillet 1891

PARIS

EDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois

1922



ANNÉE 1922

THESE

N°

POUR

371

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Travail du service du D^r Lutembacher
et du laboratoire de M. Debains
à l'hôpital de Versailles.*

Le Traitement

DU

Rhumatisme articulaire aigu franc

PAR

les Injections intraveineuses de salicylate de soude



par Em. SCHLESSER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital de Versailles

Né à Laval (Mayenne)

le 2 Juillet 1891

PARIS

EDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER

MM.

Anatomie descriptive	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Histologie	PRENANT.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Chimie	DESGREZ.
Physique	André BROCA.
Parasitologie	BRUMPT.
Bactériologie	BEZANÇON.
Physiologie	RICHET.
Pathologie expérimentale	ROGER.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie externe	LECENE.
Pathologie interne	RENON.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Opérations et appareils	Pierre DUVAL.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine	MÉNÉTRIÉR.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Cochin
	Beaujon
Clinique thérapeutique de la Pitié	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
Clinique chirurgicale	Cochin
	Salpêtrière
	Tarnier
Clinique obstétricale	Baudelocque
	Pitié
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
— des maladies infectieuses	
— des maladies nerveuses	
— des maladies mentales	
— infantile médicale	
— d'hygiène de la première enfance	
— infantile chirurgicale	
— des voies urinaires	
— gynécologique	
— ophtalmologique	
— oto-rhino-laryngologique	
Physiologie appliquée à l'éducation physique	
Stomatologie	NICOLAS.
	CUNÉO.
	PRENANT.
	LETULLE.
	DESGREZ.
	André BROCA.
	BRUMPT.
	BEZANÇON.
	RICHET.
	ROGER.
	Marcel LABBÉ.
	LECENE.
	RENON.
	POUCHET.
	CARNOT.
	Pierre DUVAL.
	Léon BERNARD.
	BALTHAZARD.
	MÉNÉTRIÉR.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	WIDAL.
	ACHARD.
	VAQUEZ.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	DELBET.
	GOSSET.
	BAR.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANSELME.
	TEISSIER.
	P. MARIE.
	CLAUDE.
	NOBECOURT.
	MARFAN.
	Auguste BROCA.
	LEGUEU.
	FAURE.
	DE LAPERSONNE.
	SEBILEAU.
	LANGLOIS, agrégé.
	FREYT (chargé de cours).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI.	DESMAREST.	LAIGNEI-LAVASTINE	PHILIBERT.
ALGLAVE.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	FISSINGER.	LE LORIER.	RETTERRER.
BAUDOIN.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BLANCHETIÈRE.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BRANCA.	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
CAMUS (J.).	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIÈRE.
TANON.	GUILLEMINOT.	LÉVY-SOLAL.	SCHWARTZ.
CHEVASSU.	GRÉGOIRE.	MATHIEU.	CHIRAY.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	JEANNIN.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DEBRÉ.	JOYEUX.	MULON.	VILLARET.
	LABBÉ (H.).	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1898, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE :

Mon Oncle : Jean SCHLESSER

Mon beau-frère : Maurice CHANTEAU

Morts pour la France (1914-1918).

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MES CAMARADES DE GUERRE

ET DE CAPTIVITE

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

Première année et Stage :

M. le Professeur LETULLE
M. le Professeur LEGUEUX
M. le Professeur TUFFIER.

Externat :

M. le docteur ARROU
M. le docteur HUDELO
M. le docteur RUDAUX
M. le docteur MORAX

A MES MAÎTRES DE L'HOPITAL DE VERSAILLES

M. le docteur FLEURY
M. le docteur PARELLE

M. le docteur LUTEMBACHER

*qui a bien voulu nous ins-
pirer ce travail et nous diri-
ger de ses conseils, en
témoignage de notre gra-
titude.*

A Notre Président de Thèse

M. le Professeur JEANSELME,

Professeur de clinique des maladies cutanées
et syphilitiques,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'honneur

*en reconnaissance du grand
honneur qu'il nous a fait,
en acceptant de présider
notre thèse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Introduction

Le salicylate de soude a fait ses preuves dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu et tous les cliniciens reconnaissent sa remarquable activité.

Il s'en faut cependant que son emploi soit exactement réglé et certaines divergences d'opinion subsistent encore à ce sujet.

Ces divergences portent sur :

- I. Le mode d'action du salicylate ;
- II. Sur les doses à employer, sur la durée du traitement et ses contre-indications ;
- III. Sur la voie d'introduction du médicament.

I. — Un grand nombre d'auteurs n'accorde au salicylate de soude qu'une action locale articulaire (1). Amené par le courant sanguin au contact des ligaments, des synoviales enflammées par le rhumatisme, le salicylate de soude se trouverait dans ces tissus en présence d'acide carbonique à une pression supérieure à la normale — cet acide mettrait en liberté l'acide salicylique. — Celui-ci se fixerait sur les cellules enflammées et arrêterait leur suractivité vitale et sécrétoire (Pouchet). L'état fluxionnaire disparaîtrait et avec lui la douleur et la température.

C'est à cela que se résumerait l'action du salicylate : médicament articulaire qui agirait aussi bien dans d'autres rhumatismes aigus infectieux.

D'autres auteurs reconnaissent au salicylate une

action spécifique dans le rhumatisme franc et ne lui accordent qu'une efficacité très douteuse dans les autres arthrites aiguës infectieuses ; cependant ils limitent son action aux fluxions articulaires et lui dénie toute activité sur la septicémie elle-même et ses complications viscérales, en sorte qu'ils suppriment le salicylate dès que la polyarthrite a disparu.

L'observation des faits ne semble pas légitimer cette conception. Pour certains cliniciens, le salicylate de soude, à l'égal du mercure dans la syphilis, agit comme un médicament spécifique, non seulement sur les manifestations articulaires du rhumatisme, mais encore sur la septicémie même et sur ses complications viscérales.

Cette conception de l'action spécifique du salicylate s'est précisée en même temps que l'on a délimité plus exactement la maladie sur laquelle porte son action. Primitivement confondus avec les manifestations articulaires de la goutte, des lésions toxi-infectieuses chroniques, les rhumatismes aigus infectieux en ont été par la suite nettement distingués.

Parmi ces rhumatismes infectieux, un grand nombre dépendent de septicémies classées, telles que la scarlatine, la gonococcie... Considérées tout d'abord comme un réveil de la diathèse rhumatismale par la maladie infectieuse, ces arthrites furent ensuite regardées comme une complication propre de la maladie et en maintes circonstances la présence de l'agent pathogène initial fut démontrée dans la localisation articulaire.

Parmi ces rhumatismes aigus infectieux, une place à part doit être réservée au *rhumatisme articulaire aigu franc*. Bien que l'on ne connaisse pas le virus pathogène qui la détermine, cette entité morbide est aussi bien définie par ses caractères anatomo-cliniques que la variole ou la rougeole.

L'absence d'un test de laboratoire pour identifier ce syndrome clinique constitue d'ailleurs une difficulté dans le traitement du rhumatisme articulaire par le salicylate de soude.

Fort souvent le rhumatisme franc est confondu avec un rhumatisme blennorrhagique et la médication salicylée, utilisée à tort, paraît inefficace.

A l'inverse, on néglige de traiter par le salicylate des formes frustes de rhumatisme franc dans lesquelles les arthrites sont légères et fugaces. Lorsque plus tard la maladie se démasque à l'occasion d'une complication cardiaque, on a perdu l'occasion d'intervenir en temps utile et de prévenir cette complication.

II. — D'autres divergences se sont encore élevées au sujet : des doses de salicylate à utiliser, de la durée du traitement et de ses contre-indications.

Certains auteurs, comme Mendel (2) ne sont pas partisans des doses fortes, ni surtout des doses fractionnées ; ils préconisent, chez l'adulte, des doses quotidiennes de 3 à 4 grammes, données en une seule fois. Ils ne sont pas non plus partisans d'un traitement prolongé. L'administration à petite dose de salicylate de soude après disparition des symptômes, pour pré-

venir les récidives, serait inutile et souvent nuisible ; d'autant que l'organisme humain s'habituerait vite au salicylate.

La plupart des cliniciens français, en se basant sur l'observation des faits, sont arrivés à des conclusions opposées (3). Le salicylate doit être donné d'emblée, et aussitôt que possible, à forte dose (6 à 8 grammes chez l'adulte dont la perméabilité rénale est normale) et à doses fractionnées. L'organisme doit être constamment maintenu sous l'action du médicament. Comme son élimination est rapide, il est même nécessaire de ne pas interrompre la médication pendant la nuit (Huchard). L'élimination du salicylate de soude est d'ailleurs extrêmement variable suivant l'âge des sujets et l'état de leur perméabilité rénale.

Les doses de salicylate sont à régler suivant la rapidité de son élimination. « Ce qui agit, en effet, dans une médication — ainsi que le fait remarquer M. Lutembacher — ce n'est pas ce que l'on introduit dans l'organisme, mais ce qui reste dans un temps donné. »

Pour ce qui est de la durée du traitement, on s'accorde également sur la nécessité de le prolonger longtemps. M. Josué insistait récemment encore sur le fait que le rhumatisme articulaire est rebelle, et continue son œuvre si l'on arrête le traitement aussitôt les accidents aigus calmés (4).

M. Lutembacher a proposé de poursuivre systématiquement le traitement salicylé pendant les 12 à 18 mois qui suivent la poussée aiguë, en donnant chaque mois pendant dix jours 2 à 3 grammes de salicylate

de soude — et cela en l'absence de toute reprise de la maladie (5). On agirait ainsi, comme dans la syphilis, sur les germes dont l'activité est seulement suspendue, mais qui ne sont pas encore définitivement chassés de l'organisme.

Les questions d'intolérance et de contre-indications du salicylate ont soulevé pour leur part d'autres discussions. L'action toxique du salicylate, qui se traduit par des bourdonnements d'oreilles, des troubles visuels, de la somnolence, a fait redouter son emploi et surtout l'utilisation des fortes doses. Ces accidents s'observent surtout chez les adultes lorsqu'il y a retard de l'élimination rénale. On les évite si l'on prend soin de surveiller l'élimination du salicylate de soude par les urines. La néphrite rhumatismale elle-même ne paraît pas être une contre-indication à l'emploi du salicylate, ainsi que Talamon l'a fait remarquer.

Quant aux complications cardiaques récentes du rhumatisme, loin de constituer une contre-indication, elles doivent tout au contraire faire prescrire le salicylate, même si les manifestations articulaires sont terminées (4).

III. — L'intolérance gastrique, au cours du traitement salicylé, se traduit quelquefois par des vomissements incoërcibles qui obligent à suspendre l'ingestion du salicylate. Mais elle ne doit pas conduire à l'abandon de ce médicament.

Les lavements de salicylate constituent une voie d'introduction incertaine. Les applications externes

de salicylate de méthyle, malgré leur efficacité, sont insuffisantes. L'injection intramusculaire est trop douloureuse pour être utilisée.

L'injection intra-veineuse est, dans ces circonstances, la seule voie d'introduction qui permette de poursuivre une médication efficace. Mendel (1904) a proposé l'injection intra-veineuse de salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire, mais il n'a employé que des doses faibles de 0,20 à 0,40 centigrammes ; il limite en outre son traitement à trois ou quatre injections (2).

Malgré ses affirmations, ce traitement est insuffisant, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par nos observations cliniques et nos recherches de laboratoire.

M. Lutembacher a utilisé dans le traitement du rhumatisme franc les injections intra-veineuses à la dose de 3 à 6 grammes par 24 heures en solution au 1/30 (21 mai 1921) (6).

« Ces injections intra-veineuses ont le grand avantage d'éviter les troubles gastriques ; en outre, il y a un certain intérêt à introduire directement dans le sang cette médication spécifique. Enfin l'action du salicylate ainsi injecté est certainement plus directe et plus efficace dans les complications endocardiques. »

Sauf intolérance gastrique absolue, les injections intraveineuses sont habituellement combinées avec l'ingestion.

MM. Gilbert, Coury et Bénard (23 juillet 1921), qui

ont récemment fait une communication au sujet de ces injections, reconnaissent leur efficacité et leur innocuité (7). Ils ont en outre montré par une étude précise de l'élimination urinaire que les injections permettent de maintenir l'organisme sous l'action constante du médicament. Néanmoins, pour ces auteurs, ces injections constituent une méthode adjuvante qui ne doit pas se substituer à la voie stomacale. Elle peut se combiner à elle, à titre exceptionnel, dans les cas graves, dans les complications endocardiques et cérébrales.

Sur les conseils de M. Lutembacher, nous avons repris dans son service l'étude des injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu franc.

Dans le laboratoire de M. Debains et avec sa collaboration, nous avons contrôlé le mode d'élimination du salicylate de soude dans les urines.

LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

DE

SALICYLATE DE SOUDE

LA SOLUTION DE SALICYLATE

Le salicylate de soude employé doit être parfaitement pur. Parmi les impuretés qu'il importe d'éliminer, il faut, en première ligne, se préoccuper :

Des molécules d'acide libre ;

Des phénols ;

Des traces de fer.

Nous nous sommes servi de salicylate de soude débarrassé de toute impureté par recristallisation, que nous a obligeamment préparé M. Guillemin, du laboratoire Nativelle.

La solution de salicylate doit être limpide, incolore — et neutre au tournesol (montrant qu'elle ne renferme pas d'acide salicylique en excès).

La solution aqueuse, limpide et incolore, est traitée par l'acide sulfurique dilué : elle ne doit donner ainsi aucune effervescence. (Élimination du carbonate de soude.)

Cette solution doit être conservée dans des ampoules en verre neutre, non coloré — à l'abri de la lumière. La substance colorante du verre renferme en effet assez souvent des traces de fer qui altèrent le

salicylate et le rendent impropre à l'injection. (Observation IV.)

Les solutions qui renferment des impuretés sont susceptibles de provoquer des réactions assez vives. C'est ainsi que l'un de nos malades, à qui nous injections du salicylate depuis plus d'un mois, fit brusquement une heure après une injection, des frissons accompagnés d'une sensation de constriction thoracique. La température s'élevait à 40° ; le pouls battait à 160.

Le lendemain, il fit une réaction aussi vive dans les mêmes conditions.

Simultanément, des accidents analogues nous étaient signalés dans un autre service.

Ils coïncidaient avec l'emploi de nouvelles ampoules. L'examen chimique devait montrer qu'elles contenaient des traces de fer. Depuis cet incident, les solutions ont été soigneusement vérifiées sur ce point et nous n'avons plus jamais observé de semblables réactions.

Le salicylate de soude en solution concentrée est extrêmement irritant pour tous les tissus : pour le sang, pour l'endothélium des veines ; injecté par mégarde dans le tissu sous-cutané, il provoque des escarres.

Dans les solutions à 20 % les globules rouges s'altèrent rapidement ; dans les solutions à 5 % au contraire on ne note pas d'altération.

Mendel cependant injecte des solutions concentrées à 17 % ; il est vrai qu'il n'emploie que des doses faibles

de 0,20 à 0,40 centigrammes et ne répète que trois ou quatre fois l'injection au total.

MM. Gilbert, Coury et Bénard ont également utilisé des injections concentrées à 25 %.

M. Lutembacher recommande au contraire de n'utiliser que des solutions diluées au 1/20 et quelquefois même au 1/30 lorsque les veines sont de petit calibre ; dans ce dernier cas même, il fait passer dans la veine, à la fin de l'injection, quelques centimètres cubes de sérum physiologique. Les injections diluées ont l'avantage de ne pas altérer les globules rouges, de n'être pas irritantes pour l'endothélium des veines et l'endocarde. En sorte que les injections peuvent être renouvelées aussi longtemps qu'il est nécessaire, sans que l'on ait à redouter l'induration des parois veineuses — ce que l'on observe souvent avec les solutions plus concentrées. En outre, avec les solutions diluées, l'injection ne provoque pas de douleur le long de la veine comme avec les solutions concentrées.

Enfin, si par une fausse manœuvre au cours de l'injection l'aiguille sort de la veine, il ne s'écoule dans le tissu cellulaire qu'une petite quantité diluée de salicylate de soude, car on est rapidement averti de l'incident par le gonflement local. Il n'en résulte qu'un peu d'irritation des tissus — au lieu qu'avec les solutions concentrées, il peut se produire une escarre.

POSOLOGIE

Les quantités de salicylate de soude à injecter sont à peu près les mêmes que celles qui sont nécessaires en ingestion. M. Lutembacher ne croit pas, contrairement à l'opinion de Mendel, que l'on puisse se contenter, pour traiter le rhumatisme articulaire de 3 à 4 injections en totalité, à la dose de 0,20 à 0,40 centigrammes par injection.

Il importe, en effet, de maintenir constamment l'organisme sous l'imprégnation du médicament. Or, celui-ci s'élimine rapidement, surtout chez l'enfant et chez tous les sujets dont le rein est parfaitement perméable. On a reproché aux injections intra-veineuses de rendre plus rapide encore l'élimination du salicylate de soude. En fait le salicylate de soude ingéré n'agit que lorsqu'il a pénétré dans la circulation et à partir de ce moment, il se comporte comme le salicylate injecté. Le temps perdu par le salicylate ingéré pour pénétrer dans le sang n'ajoute rien à sa durée d'action. D'ailleurs l'examen des urines montre qu'avec les injections intra-veineuses biquotidiennes, l'organisme reste constamment sous l'influence du médicament. Les recherches de MM. Gilbert, Coury et Bénard et les nôtres montrent que l'élimination du salicylate injecté n'est complète qu'au bout de 12 à 13 heures.

Chez les sujets qui présentent une intolérance gastrique absolue et chez lesquels l'injection intra-vei-

neuse constitue la seule façon d'agir efficacement sur des accidents graves, il faut donc faire deux fois dans les 24 heures une injection de trois grammes de salicylate de soude (adultes à perméabilité rénale normale). Ces injections sont répétées chaque jour, tant qu'il persiste des manifestations articulaires ou seulement des complications viscérales ou de la température. (Obs. 1 et II.)

Dès que l'état gastrique le permet, on recourt au traitement mixte en donnant d'abord 1 à 2 grammes par la bouche pendant la nuit ; lorsque la quantité ingérée peut être augmentée, on ne pratique plus qu'une injection intra-veineuse par jour de 3 grammes, tandis que l'on donne par doses fractionnées dans le reste de la journée et de la nuit 3 à 4 grammes par la bouche.

Lorsque l'état fébrile et les manifestations morbides s'atténuent, les doses de salicylate sont progressivement diminuées. Les injections intra-veineuses sont réduites à 1 ou 2 grammes ou seulement pratiquées tous les deux jours, tandis que par voie buccale on donne 2 à 3 grammes.

Certains auteurs, tout en reconnaissant aux injections intra-veineuses une grande efficacité, pensent que cette voie d'introduction doit être exceptionnelle et réservée seulement aux cas d'intolérance gastrique absolue et aux formes graves.

Pour M. Lutembacher, l'injection intra-veineuse a non seulement l'avantage d'éviter les troubles gastriques, mais elle permet d'introduire directement dans

le sang cette médication spécifique et d'agir plus directement s'il y a lieu sur les complications endocardiques.

En sorte que dans les formes même où il n'y a pas d'intolérance gastrique, il recourt à une méthode mixte, surtout pendant les périodes actives de la maladie. Il introduit le matin dans la veine 1 à 3 grammes de salicylate de soude et par la bouche 3 à 6 grammes pour la fin de la journée et la nuit.

Il recommande en outre de surveiller l'élimination du salicylate de soude dans les urines et de régler les doses suivant la rapidité d'élimination. Cette élimination qui est rapide chez les enfants et les sujets dont le rein a conservé sa perméabilité intégrale est, au contraire, très retardée chez les sujets dont la perméabilité rénale est réduite. Ce retard d'élimination est particulièrement fréquent dès la 30^e ou 40^e année.

Si l'on ne tient compte de ce retard d'élimination, l'on s'expose à provoquer des accidents d'intolérance : bourdonnements d'oreilles, troubles visuels, aussi bien par injection que par ingestion.

En outre les fortes doses chez les sujets à perméabilité réduite sont inutiles, l'important dans une médication étant ce qui reste, et non ce que l'on introduit. Un sujet à perméabilité rénale réduite est vigoureusement traité avec des doses de 1 à 3 grammes.

Ces remarques sont particulièrement bien mises en évidence par les recherches d'élimination que nous avons pratiquées et dont nous rapportons plus loin les résultats.

Le succès du traitement, dans le rhumatisme articulaire, dépend non seulement de la précocité avec laquelle il est appliqué, de son intensité, mais encore de sa durée.

Avec les injections intra-veineuses, comme avec l'ingestion, les fortes doses de salicylate de soude doivent être prolongées tant qu'il persiste des arthrites, de la température ou quelques complications viscérales en évolution.

Ces fortes doses doivent être d'ailleurs maintenues au minimum pendant 15 à 20 jours à moins d'intolérance. Dans les formes frustes, si la température vient à tomber dès le 5^e ou 8^e jour, alors même que les arthrites ont totalement disparu, il n'en est pas moins nécessaire de maintenir les fortes doses pendant deux à trois semaines.

Le traitement est ensuite prolongé pendant 3 à 4 semaines avec des doses de 3 à 4 grammes qu'il suffit de donner par ingestion.

« C'est en prolongeant ainsi le traitement que l'on évite le plus sûrement les complications et les récidives. Les formes légères de rhumatisme sont les plus négligées ; le salicylate est vite abandonné dès que la fièvre tombe ; or ces formes légères récidivent et l'on a perdu une excellente occasion de stériliser l'organisme à un moment où il était particulièrement facile de le faire en prolongeant systématiquement le traitement salicylé » (5).

Après une cure énergique et prolongée de la poussée aiguë rhumatismale, M. Lutembacher recommande en

outre de poursuivre le traitement pendant les 12 à 18 mois qui suivent la maladie, en donnant chaque mois pendant dix jours 2 à 3 grammes de salicylate soit par ingestion, soit en injection — et cela en l'absence même de toute reprise de la maladie.

De cette façon, on évite les récives, du moins lorsqu'on est intervenu dès la première crise. La ténacité de l'infection semble en effet s'accroître avec ces récives.

Les injections intra-veineuses de salicylate de soude ne comportent pas de contre-indications spéciales, à la condition de régler les doses sur l'élimination rénale. Les premières injections, d'ailleurs, sont faites à des doses plus faibles, de 0,50 centigrammes à 1 gramme s'il est nécessaire.

TECHNIQUE DES INJECTIONS

Le besoin d'injecter d'assez fortes doses et de recourir à des solutions diluées a pour inconvénient de nécessiter des injections d'un assez grand volume de liquide — de 60 à 80 cmc. environ.

Mais ces injections massives ont été pendant longtemps pratiquées avec le salvarsan primitif, et les légères difficultés de technique sont négligeables lorsqu'il importe de guérir une maladie comme le rhumatisme articulaire, si redoutable par ses complications cardiaques.

Pour la pratique de ces injections, on peut utiliser

un bock en verre, à sérum, que l'on élève à une certaine hauteur pour obtenir une pression suffisante. Il est préférable de recourir au flacon à deux tubulures avec une soufflerie de thermocautère, qui permet d'exercer une pression plus forte.

Enfin on peut également se servir simplement de grosses seringues de 20 centimètres-cubes. Avec trois seringues remplies à l'avance et adaptées successivement sur l'aiguille, l'injection est très simple. Cette pratique nous a paru la plus commode ; elle a en outre l'avantage de supprimer les caoutchoucs que le salicylate altère assez rapidement.

Pour l'injection, il faut choisir des aiguilles courtes, en nickel, de 7/10 à 8/10 de millimètre de diamètre — avec les aiguilles trop fines l'injection est trop lente. Il faut en outre après l'injection rincer soigneusement les seringues et les aiguilles avec de l'eau distillée pour éviter la précipitation du salicylate de soude qui bouche les aiguilles.

On peut utiliser les dilutions toutes faites de salicylate de soude au 1/20, mais pour éviter l'encombrement des ampoules, et surtout dans un service d'hôpital, il est très simple d'utiliser des ampoules de solution concentrée (3 grammes pour 5 centimètres-cubes) que l'on dilue extemporanément.

Pour les injections intra-veineuses elles-mêmes, il faut observer toutes les précautions d'usage. Le salicylate de soude, même en solution diluée, est encore irritant pour les tissus ; son contact avec le tissu cellulaire provoque de la douleur et du gonflement

inflammatoire. Aussi doit-on avoir soin d'introduire très exactement le liquide dans la veine. Il faut choisir des veines saines, se défier des grosses veines variqueuses. Il faut en outre diriger l'aiguille parallèlement à la paroi veineuse, injecter sans brusquerie pour éviter de projeter le liquide sur l'endothélium veineux. Ces précautions sont particulièrement nécessaires lorsque la veine est de petit calibre. C'est dans ce cas qu'il est utile, une fois l'injection terminée, de pousser dans la veine, avec une autre seringue préparée à l'avance, quelques centimètres-cubes de sérum physiologique.

En prenant ces précautions, on peut répéter indéfiniment les injections. Nous avons pu ainsi pratiquer chez plusieurs malades 40 ou 50 injections successives, sans induration veineuse.

Quelques incidents peuvent survenir au cours de l'injection par suite d'une erreur de technique.

Les injections insuffisamment diluées ou trop rapidement faites provoquent de la douleur sur le trajet de la veine et quelquefois un peu d'angoisse.

Si l'aiguille se déplace, au cours de l'injection, il survient une douleur locale. Il faut surveiller ce qui se passe au-dessus de l'aiguille et arrêter l'injection si l'on observe du gonflement.

Avec les injections diluées et en arrêtant dès que le gonflement se produit, l'irritation du tissu cellulaire reste modérée et se calme aisément par des applications locales de compresses chaudes. Néanmoins, il

faut éviter ces fausses manœuvres qui rendent plus difficiles les injections ultérieures. (Obs. XIII.)

L'induration des parois veineuses ne s'observe qu'avec les injections concentrées ; elle est particulièrement rapide lorsque les veines sont de petit calibre. (Obs. XI, XII.)

Chez certains sujets, les veines sont parfois impossibles à découvrir, mais c'est là un cas assez exceptionnel lorsqu'on a une pratique suffisante des injections intra-veineuses.

Les injections de salicylate de soude ne provoquent habituellement aucune réaction fébrile ; lorsqu'on observe des frissons, de l'angoisse, une élévation thermique brusque, c'est que la solution employée est impure.

Quant à l'intolérance même vis-à-vis du salicylate de soude, on l'évite si l'on prend soin de surveiller l'élimination du médicament par les urines et de régler les doses injectées sur la perméabilité rénale.

Observations Cliniques

Les injections intra-veineuses de salicylate de soude ont une remarquable action, non seulement sur les manifestations articulaires, mais encore sur l'état général infectieux et les complications viscérales. Cette action est d'autant plus remarquable que le traitement est précocement institué. Dès les premières injections, la douleur s'atténue ; elle disparaît bientôt ainsi que le gonflement articulaire.

Simultanément la température s'abaisse. L'action sur les complications viscérales est tout aussi évidente. Dans plusieurs observations, les injections furent pratiquées à un moment où l'assourdissement des bruits du cœur permettait de parler d'endocardite. Sous l'influence du traitement les bruits du cœur reprennent bientôt leur timbre normal. La guérison de l'endocardite rhumatismale s'observe aussi bien avec le salicylate absorbé par la bouche ; néanmoins il semble que l'injection intra-veineuse permette d'agir plus rapidement sur l'endocarde (Obs. II, III, IV.)

L'action sur les complications péricardiques et pleuro-pulmonaires est tout aussi remarquable. (Obs. II.)

Cette action du salicylate de soude sur les complications viscérales, niée par certains auteurs, est cependant bien mise en évidence par les faits. Chez plusieurs malades traités dans le service de M. Lute-

bacher, les manifestations articulaires avaient complètement disparu au moment de l'entrée à l'hôpital. Il persistait seulement de la fièvre avec des complications pleuro-pulmonaires ou péricardiques.

Néanmoins le salicylate fit bientôt disparaître la température, en même temps que s'amendaient les symptômes locaux, ceux-ci reparaissant si l'on venait à suspendre le traitement, pour disparaître à nouveau avec la reprise de la médication.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de rhumatisme cérébral. M. P. Carnot a obtenu un bon résultat dans un cas de rhumatisme cérébral avec les injections intra-veineuses.

Nous avons pu étudier les effets du traitement prolongé de salicylate de soude et systématiquement poursuivi dans le service pendant un an à 18 mois, à l'aide d'ingestions et d'injections combinées — par périodes de 10 jours chaque mois. (Obs. VII.) Nos constatations sont trop récentes pour nous permettre des conclusions certaines. Il faut d'ailleurs, dans l'interprétation des faits, distinguer les formes de rhumatisme traitées dès la première crise et celles qui ont déjà présenté de fréquentes récurrences et n'ont été qu'insuffisamment traitées à leur début.

Dans les formes de rhumatisme traitées dès la première crise, même dans les formes sévères, le traitement prolongé permet une stérilisation rapide et dans les faits observés jusqu'ici, nous n'avons pas vu se reproduire de récurrences. (Obs. I, III, V, VI.)

Dans les formes insuffisamment traitées au début,

ayant récidivé, les résultats sont moins bons et surtout plus lents à obtenir. (Obs. VIII.)

Il semble toutefois qu'à l'aide des injections intra-veineuses, d'une part, et des cures systématiques, d'autre part, on obtienne des effets meilleurs et plus durables qu'avec le traitement habituel.

FORMES GRAVES.

INTOLERANCE GASTRIQUE ABSOLUE.

Traitement intra-veineux exclusif au début.

OBSERVATION I

Rhumatisme articulaire aigu grave. — 1^{re} Crise. — Intolérance gastrique. — Traitement intra-veineux

Mlle M. L..., 20 ans, entre à l'hôpital le 12 juin 1921 pour rhumatisme articulaire aigu. Les deux épaules, les deux coudes, les deux poignets sont, principalement du côté droit, le siège d'une tuméfaction rouge et douloureuse. Cette crise est la première dont souffre la malade.

La température est élevée : 39°.

L'état général est médiocre ; la malade est anémiée, mais il n'existe pas de complication viscérale.

Le cœur, en particulier, n'offre rien d'anormal.

Les premiers jours, on prescrit une potion de salicylate de soude, mais ce traitement doit être suspendu en raison d'une intolérance gastrique absolue avec vomissements incoercibles.

Les lavements de salicylate sont ensuite employés sans succès : les douleurs persistent et la température ne tombe pas.

C'est dans ces conditions que nous avons été appelé à pratiquer le traitement intra-veineux.

Le 20 juin : première injection de 3 grammes le matin. L'injection n'a pas été renouvelée dans l'après-midi en raison de la difficulté tenant aux veines fort peu accessibles de la malade.

Tous les matins par la suite, nous avons pratiqué une injection de 3 grammes de salicylate ; et au bout d'une semaine les douleurs avaient beaucoup diminué et la température était redevenue normale.

Le traitement fut continué dans ces conditions pendant 20 jours — avec cette différence toutefois que l'intolérance gastrique s'étant atténuée, nous avons pu faire absorber une potion de 2 grammes de salicylate pendant le reste de la journée et la nuit.

Le 10 juillet, la guérison de la crise aiguë paraissant définitivement obtenue, nous avons suspendu les injections intra-veineuses, mais nous avons continué à administrer chaque jour une potion contenant 4 grammes de salicylate. Aucune intolérance ne s'est plus manifestée.

Le 13 juillet, la malade a quitté l'hôpital sur sa demande et munie des instructions nécessaires pour continuer à se traiter.

En résumé. — Crise initiale de rhumatisme articulaire aigu généralisé. Phénomènes articulaires et généraux intenses. Pas de complication.

Impossibilité du traitement buccal, en raison de l'intolérance gastrique absolue.

Insuffisance des lavements salicylés.

Les injections intra-veineuses seules ont permis de réaliser un traitement suffisamment énergique et prolongé pour obtenir la guérison de la crise.

OBSERVATION II

Rhumatisme articulaire aigu grave. — Récidive. — Endocardite. Intolérance gastrique. — Traitement intra-veineux

Mlle S. E..., 22 ans, entre à l'hôpital le 15 juin 1921 pour dou-

leurs articulaires siégeant dans le membre supérieur gauche : épaule et surtout coude et poignet.

Les articulations prises sont le siège d'une tuméfaction œdémateuse légèrement rouge, très douloureuse à la pression et aux mouvements.

La température atteint 38°5 et l'état général est mauvais : la malade est très anémiée.

Du côté du cœur, on note un souffle systolique de la pointe avec assourdissement du deuxième bruit aortique.

Enfin il existe un foyer de congestion pulmonaire à la base droite.

Cette crise est la seconde, la malade ayant déjà souffert de rhumatismes il y a environ deux ans.

Outre la glace sur la région précordiale et l'enveloppement salicylé du bras malade, on donne une potion de salicylate de soude, mais l'intolérance gastrique se manifeste aussitôt par des vomissements, et l'on a recours alors aux lavements de salicylate : cette méthode ne donnant pas de résultats satisfaisants, et devant la persistance de la température et de la douleur, nous sommes appelé à pratiquer des injections de salicylate intra-veineux.

Le 20 juin dans la matinée : 1^{re} injection de 3 grammes renouvelée dans l'après-midi.

Dès le lendemain 21, la malade accuse un peu de soulagement du côté de ses articulations, mais la température reste à 38°.

Les 21 et 22 juin, même traitement.

Le 22 au soir, la température a baissé, tandis que le membre atteint est beaucoup moins douloureux.

Les 23 et 24 juin : même traitement.

L'amélioration se poursuit : le 2^e bruit aortique a repris son intensité normale ; le foyer pulmonaire a disparu.

Le 25 juin, la température est revenue à la normale, pour ne plus remonter. Localement, il ne reste plus qu'un peu d'engourdissement et de tuméfaction qui disparaissent progressivement.

A partir de ce moment, nous continuons cependant le traitement, mais à raison d'une seule injection quotidienne de 3 grammes de salicylate. De plus, nous parvenons à faire pren-

dre par la bouche une potion renfermant 2 grammes de salicylate, qui est tolérée.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 11 juillet — date à laquelle la guérison des phénomènes aigus paraissant définitivement obtenue, et l'intolérance gastrique s'étant atténuée, il est possible de supprimer les injections et de continuer la cure par le traitement buccal ordinaire, à la dose de 4 grammes par jour.

En résumé. — Crise grave de rhumatisme articulaire, avec complication cardiaque et pulmonaire. De plus impossibilité du traitement buccal, en raison de l'intolérance gastrique, et insuffisance des lavements de salicylate.

Les injections intra-veineuses seules nous ont permis d'instituer un traitement salicylé intensif et de juguler l'infection.

FORMES COMPLIQUEES.

ACTION SUR L'ENDOCARDITE.

OBSERVATION III

*Rhumatisme articulaire aigu grave. — 1^{re} Crise. — Endocardite
Traitement intra-veineux exclusif au début*

M. R..., 29 ans, chauffeur, entre à l'hôpital le 18 octobre 1921 pour une première crise de rhumatisme articulaire aigu. Les douleurs siègent aux deux genoux, aux deux coudes, aux deux tibio-tarsiennes. Ces différentes articulations présentent un gonflement œdémateux, surtout accentué aux genoux. La peau est rouge, tendue, luisante ; la douleur continue, est vive, réveillée au moindre mouvement ; réveillée aussi par la pression au niveau de l'articulation même et dans son voisinage immédiat.

En même temps, l'état général est profondément atteint : le malade reste couché sur le dos, le teint jaunâtre, couvert de sueurs profuses.

La température rectale atteint 39°5 ; le pouls bat à 108, plutôt petit.

Le premier bruit mitral est assourdi.

Un sac de glace est placé sur la région précordiale, des enveloppements au salicylate de méthyle sont faits sur les articulations malades et une injection intra-veineuse de 3 grammes de salicylate de soude est immédiatement pratiquée et renouvelée dans l'après-midi (19 octobre).

Le soir même la température est à 38°5.

Le 20 octobre, la température, quoiqu'ayant légèrement baissé, est encore élevée : 39° le matin, 38° le soir.

Le même traitement est suivi.

Dès le troisième jour (21 octobre) la température est tombée à 37°5 pour ne plus remonter.

L'état général reste cependant encore sérieux : la pâleur et les sueurs persistent.

Localement une légère amélioration s'est déjà manifestée. Les douleurs sont moins vives, mais la tuméfaction ne semble pas encore avoir diminué d'une façon appréciable.

Les injections de salicylate sont continuées à raison de deux par jour et 3 grammes par injection.

Ce n'est qu'au bout d'une semaine que la douleur disparaît complètement ainsi que le gonflement articulaire. Le teint est plus coloré, les sueurs qui baignaient le malade ont cessé, la température reste toujours aux environs de 37°.

Les bruits du cœur sont revenus à la normale ; le pouls est plein et bat à 65.

A ce moment (27 octobre) on supprime une des deux injections, et le traitement dès lors est le suivant :

Le matin : injection intra-veineuse de 3 grammes de salicylate. Pour le reste de la journée et la nuit une potion de 4 gr. de salicylate.

Ce traitement est continué jusqu'au 23 novembre.

L'amélioration est persistante, et le malade, parfaitement guéri de cette crise, est autorisé à sortir, muni toutefois d'une

ordonnance qui lui permettra de se traiter pendant 10 jours tous les mois (3 grammes par jour).

En résumé. — Crise de rhumatisme d'allure grave, mais crise initiale. Symptômes locaux et généraux intenses. Endocardite. Traitement intra-veineux intensif et exclusif et guérison de la crise aiguë.

Traitement mixte consécutif.

En outre, institution d'un traitement systématique tous les mois. Le malade revu plusieurs mois après n'avait pas présenté de récurrence.

OBSERVATION IV

Rhumatisme articulaire subaigu. — 3^e récurrence. — Infection tenace. — Endocardite ancienne. — Traitement mixte

M. O..., 26 ans, entre à l'hôpital le 26 juillet 1921 pour douleurs articulaires et dyspnée.

Première atteinte rhumastimale il y a 7 ans ; nouvelle crise il y a 7 mois, depuis laquelle le malade, dyspnéique, n'a pu reprendre son travail.

Actuellement : douleurs aux genoux et aux chevilles.

Cependant aucun gonflement articulaire. A l'examen : dyspnée ; la pointe du cœur bat dans le 6^e espace, en dehors du mamelon. Forte impulsion systolique.

Premier bruit sourd à la pointe. Double souffle systolique et diastolique aortique : insuffisance et rétrécissement aortiques, séquelles d'une endocardite rhumatismale.

Pouls petit, régulier : 78.

Tension 15-7 (oscillomètre de Pachon).

Température : 37°5. Bon état général.

Actuellement ces lésions sont insuffisamment compensées et d'autre part le malade subit une nouvelle atteinte de rhumatisme.

Traitement : deux injections quotidiennes de salicylate (3 grammes par injection).

Potion contenant 2 grammes de salicylate. Glace sur le cœur.

Au bout d'une semaine les douleurs articulaires ont déjà diminué, mais elles ne disparaissent complètement qu'au bout d'une quinzaine de jours.

Le traitement est continué jusqu'au 17 août, c'est-à-dire pendant 23 jours.

A ce moment, en raison de l'amélioration déjà obtenue, on réduit le traitement à une injection quotidienne de 3 grammes complétée par une potion de 2 grammes.

Enfin le 1^{er} septembre, on supprime tout traitement.

Mais le 7 septembre, le malade accusant de nouveau une légère douleur au niveau de l'articulation scapulo-humérale gauche, on reprend les injections de salicylate à raison de une par jour.

Le 19 septembre, le malade traverse une crise d'hyposystolie ; d'autre part les douleurs articulaires ont disparu. Devant la nécessité de recourir aux injections intra-veineuses d'onaïne, on suspend celles de salicylate que l'on remplace par une potion. Mais dès le 25, on reprend les injections de salicylate.

Ce jour-là, une heure après la piqure, le malade fait une réaction violente avec frissons, température à 40°, pouls à 160. Le lendemain, réaction analogue. Les recherches ont montré que le salicylate employé contenait des traces de fer.

Le 6 octobre, on reprend les injections avec une nouvelle préparation de salicylate, sans inconvénients cette fois, et on les continue jusqu'au 24 octobre, date à laquelle le malade sort, guéri de la crise, mais devant suivre un traitement systématique par voie buccale.

Le malade, revu deux mois plus tard, n'avait pas présenté de récidives articulaires, mais souffrait de crises dyspnéiques d'effort.

En résumé. — Infection tenace. Troisième récidive, sur laquelle le traitement semble avoir moins de prise que sur une crise initiale : quatrième récidive articulaire au premier arrêt du traitement. Traitement mixte

et intensif, surtout par injections à doses élevées, malgré l'opinion classique concernant les cardiaques. Les douleurs articulaires sont heureusement influencées, ainsi que les poussées aiguës, momentanées, d'endocardite.

Au point de vue de la méthode :

Possibilité de faire un traitement intra-veineux prolongé, pratiquement illimité

Tolérance très grande, même chez un cardiaque.

FORMES SIMPLES

ACTION SUR LA POLYARTHRITE.

OBSERVATION V

*Rhumatisme articulaire aigu, sans complication. — 1^{re} Crise.
Traitement intra-veineux exclusif*

M.-L. L..., 15 ans, entre à l'hôpital le 5 novembre 1921, pour douleurs des deux genoux qui sont légèrement tuméfiés. Il s'agit d'une première crise de rhumatisme. Cœur : normal.

Léger mouvement fébrile : température : 38°2.

Traitement : une injection quotidienne de salicylate (3 gr.).

Dès le lendemain, une amélioration s'est produite.

Le 8 novembre, la température est revenue à la normale, pour ne plus remonter ; les douleurs sont très atténuées et disparaissent deux jours après.

Le même traitement est encore continué jusqu'au 23 novembre. A cette date, l'amélioration semblant stable, les injections sont supprimées. Pas de récurrence à l'époque actuelle (mai 1922).

En résumé. — Crise de rhumatisme fruste, traitée par les seules injections de salicylate. Amélioration très rapide des symptômes. Guérison stable.

OBSERVATION VI

Rhumatisme articulaire aigu. — Première atteinte. — Pas de complications. — Traitement mixte

M. D. J..., 55 ans, entre à l'hôpital le 13 mai 1921, pour douleurs articulaires. Le malade n'a jamais eu antérieurement de crises rhumatismales.

Actuellement, il souffre des deux genoux, du coude et de l'épaule gauches, qui sont tuméfiés et douloureux à la palpation et aux mouvements.

Le genou gauche, en particulier, est le siège d'une tuméfaction chaude, rouge et douloureuse.

Température : 40°.

Cœur normal.

Traitement quotidien :

Salicylate intra-veineux : 3 grammes.

Salicylate en potion : 3 grammes.

Dès le second jour, les arthralgies sont notablement améliorées. Elles ont complètement disparu au bout de 5 à 6 jours.

La température, baissant progressivement, était revenue à la normale au bout du quatrième jour.

Le traitement est continué jusqu'au 25 mai, date à laquelle le malade quitte l'hôpital.

En résumé. — Crise de rhumatisme articulaire aigu avec phénomènes généraux et locaux assez intenses, mais crise initiale et sans complication.

Amélioration rapide et guérison par le traitement mixte : ingestions et injections.

TRAITEMENT PROLONGÉ CURE SYSTEMATIQUE.

OBSERVATION VII

*Rhumatisme articulaire. — Récidive. — Endocardite ancienne.
Traitement mixte, prolongé*

M. E. J..., 46 ans, entre à l'hôpital le 6 avril 1922, pour rhumatismes. Première crise à l'âge de 15 ans, d'une durée de trois mois. Actuellement : douleurs articulaires siégeant au genou droit qui est tuméfié. Température : 39°6.

De plus insuffisance mitrale, bien compensée.

Traitement quotidien :

Salicylate intra-veineux : 3 grammes.

Salicylate en potion : 3 grammes.

Dès le lendemain, la température baisse à 38°2 ; le surlendemain à 37°8 et le troisième jour (9 avril) elle est redevenue normale (37°5) et stable. En même temps les douleurs et la tuméfaction ont progressivement disparu.

Le 17 avril, on supprime les injections de salicylate, mais on continue à donner une potion de 3 grammes. Le malade ne présente plus aucun accident.

En résumé. — Crise de rhumatisme articulaire aigu simple chez un cardiaque (récidive), sans reprise aiguë de l'endocardite. Emploi du salicylate à haute dose, malgré la lésion cardiaque. Traitement mixte : ingestions et injections. Institution d'un traitement systématique. Guérison stable.

OBSERVATION VIII

*Rhumatisme articulaire aigu. — Récidive. — Endocardite
Traitement mixte prolongé. — Amélioration très lente*

M. W. G..., 18 ans, coiffeur, entre à l'hôpital le 16 janvier

1922. Malade depuis un mois, il souffre dans la région du cœur. Depuis quinze jours, douleurs articulaires du pied droit. Il s'agit d'une récursive.

En 1910, c'est-à-dire à l'âge de 6 ans, première atteinte de la maladie, atteinte fruste et qui semble avoir été méconnue. Le malade raconte en effet spontanément qu'il a souffert du cœur à cette époque, et qu'on a fait des applications de glace précordiale, mais ce n'est qu'au cours de l'interrogatoire qu'il se rappelle avoir présenté en même temps des douleurs légères de la main droite, douleurs auxquelles il attache peu d'importance encore et qui à l'époque semblent avoir été négligées ; aussi le traitement salicylé n'a-t-il pas été pratiqué lors de cette première crise.

Actuellement : dyspnée d'effort et douleur précordiale. Pouls régulier, égal, bondissant : 102. Quelques rares extrasystoles.

Cœur. La pointe bat dans le 7^e espace, en dehors de la ligne mamelonnaire.

A l'orifice aortique : souffle diastolique léger.

Tension : 16-6 (oscillomètre de Pachon).

Température : 38°6.

17 janvier : le traitement institué est le suivant :

Une injection de 3 grammes de salicylate le matin ; plus une potion de 3 grammes pour la journée et la nuit.

Dès le 18, la température tombe à 37°6 le matin ; 37°9 le soir ; et le 19 elle se maintenait à 37°, 37°5.

Le même traitement est continué chaque jour.

Le 4 février, la température remonte à 38°4 et s'y maintient le 5 et le 6, sans apparition de nouvelles douleurs. Aucune modification non plus du côté du cœur.

Le même traitement est poursuivi :

3 grammes en injection, 3 grammes en potion ; et la température revient à la normale le 7 février.

Le 17 février, on supprime les injections intra-veineuses, mais l'on donne encore 6 grammes de salicylate en potion.

Le 18, la température remontait à 38° et s'y maintenait pendant plusieurs jours. On remplace alors la potion salicylée par une ampoule de salicylate recristallisé, mais que l'on donne encore par la bouche.

Dès le 23 février, la température baisse à 37°5 et s'y maintient.

C'est donc la qualité du salicylate et non la méthode qui doit être ici incriminée.

Une nouvelle poussée fébrile se produit le 30 mars (38°). On reprend aussitôt le traitement mixte (3 grammes en injection, 3 grammes par la bouche). Pendant 7 jours, la température se maintient à 38°, mais sans apparition de nouvelles douleurs.

Le 7 avril, le malade n'a plus que 37°5 et la température restant désormais normale et stable, le traitement est supprimé le 15 avril.

Le 25 avril, nouvelle élévation de température (38°2).

On donne du salicylate en potion (3 grammes) et la fièvre tombe dès le 29 avril. Nous continuons systématiquement le traitement.

En résumé. — Récidive de rhumatisme articulaire aigu, compliqué d'endocardite avec insuffisance aortique. La première atteinte est passée inaperçue et n'a pas été traitée. L'infection est tenace et le salicylate a peu de prise sur elle maintenant. Le traitement mixte et intensif améliore momentanément les arthralgies et les poussées d'endocardite, mais l'infection réapparaît dès qu'on suspend le salicylate. Dans ces formes récidivantes, tenaces, insuffisamment traitées au début, il faut continuer longtemps un traitement intensif et systématique pour obtenir une amélioration sérieuse.

INEFFICACITE DES DOSES FAIBLES,
INSUFFISAMMENT REPETEES LORSQUE
LA PERMEABILITE RENALE EST NORMALE

OBSERVATION IX

Rhumatisme articulaire aigu. — Récidive. — Atteinte légère.

Pas de complications. — Traitement intra-veineux exclusif

M. L. A., 13 ans, entre à l'hôpital le 15 décembre 1921, pour douleurs articulaires. La première crise de rhumatisme remonte à deux mois. Actuellement : douleur au niveau de l'articulation tibio-tarsienne gauche et au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index gauche. La douleur à la pression est vive ; la douleur aux mouvements passifs est modérée.

Température : 38°. Pouls : 96.

Les bruits du cœur sont assourdis ; l'enfant est pâle et anémié.

Du 15 au 20 décembre, nous pratiquons une injection de 1 gramme de salicylate par jour. Aucune amélioration.

Le 21 : apparition d'une nouvelle douleur, au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index droit.

Nouvelle injection de 2 grammes le matin, plus une autre de 1 gramme l'après-midi.

Le 22 : aucune amélioration.

Deux injections, de 2 grammes chacune, le matin et le soir.

Le 23 amélioration notable. Température normale.

Diminution des douleurs. Bruits du cœur normaux. Le même traitement est continué ce jour-là et les jours suivants bien que dès le 24 tous les symptômes aient disparu.

Le 27, le traitement intra-veineux est suspendu et remplacé par une potion de 4 grammes, durant une quinzaine de jours encore.

En résumé. — Crise de rhumatisme d'intensité modérée. Les injections à faible dose, insuffisamment répétées, se sont montrées inefficaces, en raison, très probablement, de la perméabilité rénale parfaite d'un sujet jeune.

Les injections répétées à haute dose, au contraire, ont rapidement maîtrisé l'infection. La cure a été achevée par le traitement buccal, une fois les accidents aigus terminés.

Il est possible de répéter les injections deux fois par jour, même chez un enfant.

INEFFICACITE DU SALICYLATE DANS LES ENDOCARDITES INFECTIEUSES SECONDAIRES.

OBSERVATION X

*Endocardite infectieuse secondaire chez un rhumatisant
Hémiplégie droite. — Traitement salicylé mixte, sans résultat*

M. D. E..., 26 ans, entre à l'hôpital le 20 mai 1921.

Antécédents : Crise de rhumatisme à l'âge de 4 ans.

Depuis, trois attaques de paralysie, à type hémiplégique et la troisième remonte à 6 mois.

La spécificité a été mise hors de cause.

Actuellement : hémiplégie droite avec contracture.

Aphasie. Intelligence conservée.

Cœur : double souffle aortique.

Tension (Pachon) 22-5 du côté hémiplégie ; 25-4 du côté sain.

Température : 38°.

Les accidents emboliques, la persistance de la température à 38° font soupçonner une endocardite infectieuse secondaire. Néanmoins, les antécédents ne permettent pas de rejeter l'hypothèse d'une reprise de l'infection rhumatismale. Aussi donne-t-on du salicylate de soude en potion, sans résultat.

Le 5 juin, la température se maintenant toujours au même niveau, on a recours à la méthode intra-veineuse et l'on injecte 1 gramme de salicylate de soude.

Ces injections sont répétées les 6, 7, 8, 9 juin.

A ce moment, le malade présente de l'albumine dans ses urines, et le 10 juin, on n'injecte que 0,50 centigr. de salicylate.

L'albumine diminue ; cependant, le 11, on arrête le traitement.

Devant la persistance de la température à 38 et l'albuminurie ayant totalement disparu, on pratique de nouveau une injection de 1 gramme le 15 et le 16 juin ; puis le 18, on fait 2 gr.

Aucune amélioration ne se manifeste. La température monte au contraire à 39° ; on arrête le traitement.

Le malade meurt dans la nuit du 20 au 21 juin.

L'autopsie, pratiquée le 22 juin, a montré un gros cœur gauche ; le ventricule était dilaté, le myocarde flasque et pâle. Des végétations récentes occupaient l'orifice aortique, surtout la valve mitoyenne de la mitrale, sur la face aortique de cette valve. Par contre, l'aorte était intacte.

Des infarctus siégeaient dans les deux poumons, ainsi que dans les deux reins qui étaient gros, blancs et mous.

Le cerveau était le siège d'un foyer de ramollissement, au niveau de la capsule interne de l'hémisphère gauche.

Microscopiquement, on trouva dans les végétations de l'endocarde des bacilles courts et trapus, du genre cocco-bacilles.

En résumé. — Il s'agissait d'une endocardite infectieuse avec embolies multiples.

Le salicylate, aussi bien intra-veineux que buccal, est sans action.

INCIDENTS DE PIQURE

OBSERVATION XI

*Rhumatisme articulaire aigu. — Traitement intra-veineux
Solution trop concentrée. — Induration veineuse*

M. B. C..., entré à l'hôpital pour rhumatisme articulaire aigu, compliqué d'endocardite. Troisième récurrence.

Actuellement, le malade souffre des deux genoux.

Cœur : souffle systolique de la pointe : insuffisance mitrale.

2^e bruit aortique assourdi.

Pouls petit, inégal : 72.

Température : 38°8.

Traitement salicylé intra-veineux : une première injection est faite avec 3 grammes de salicylate, dilués dans 20 cent. cub. d'eau distillée. Lorsqu'on veut répéter l'injection, le lendemain,

on se trouve en présence d'une veine indurée, douloureuse, qu'il est impossible de ponctionner.

On revient alors, momentanément, au traitement buccal, et le traitement intra-veineux n'est repris que plus tard, avec succès cette fois, en employant une solution étendue au 1/30 et en faisant passer, à la fin de l'injection, quelques centimètres-cubes de sérum physiologique dans la veine.

En résumé. — Une solution trop concentrée (1/6) a déterminé une induration veineuse qui empêchait de continuer le traitement. Une solution plus étendue (1/20), l'emploi d'une injection de sérum ont évité inconvéniént, et le traitement a pu être poursuivi.

OBSERVATION XII

*Rhumatisme articulaire aigu. — Traitement intra-veineux
Solution trop concentrée. — Induration veineuse*

M. D..., entre à l'hôpital pour douleurs articulaires siégeant au genou droit, qui est tuméfié.

Cœur normal.

Température : 38°2.

Traitement salicylé intra-veineux : 3 grammes de salicylate dilués dans 40 cmc. d'eau distillée.

On réussit à faire deux injections, mais le troisième jour on est arrêté par une induration veineuse, qui rend l'injection impossible. On choisit une autre veine ; la solution est étendue à 60 cmc. pour 3 grammes de salicylate ; de plus, à la fin de la piqûre, on injecte quelques centimètres-cubes de sérum physiologique. Aucune réaction locale.

En résumé. — Une solution trop concentrée (1/14) a provoqué de la sclérose veineuse, rendant impossible un traitement prolongé. Une solution plus étendue (1/20), l'emploi d'une injection de sérum ont écarté cet inconvéniént.

OBSERVATION XIII

Rhumatisme articulaire. — Traitement intra-veineux

Réaction locale. — Application de compresses chaudes

M. R..., entre à l'hôpital pour rhumatisme articulaire aigu.
3^e Crise. Pas de complications.

Le genou droit et l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche sont douloureux et tuméfiés.

Température : 38°.

Traitement intra-veineux. Solution à 1/30.

Au cours d'une injection, une petite quantité de liquide a pénétré dans les tissus périveineux. Il en résulte immédiatement un peu de gonflement et l'injection est aussitôt suspendue. Dans les minutes qui suivent, une rougeur locale se montre, accompagnée d'une douleur d'ailleurs faible.

On applique des compresses chaudes à l'endroit de la piquûre et les symptômes s'amendent très rapidement.

L'injection du lendemain est faite dans une autre veine, par précaution, ensuite on revient, sans inconvénient à la veine primitive.

En résumé. — Quelques gouttes de la solution au 1/30 dans le tissu cellulaire n'ont provoqué qu'une réaction locale très minime, rapidement atténuée par des compresses chaudes. La veine reste utilisable.

L'Élimination du Salicylate de Soude

Recherches expérimentales

Contre la méthode des injections intra-veineuses de salicylate de soude, on a objecté la rapide élimination de ce médicament. L'injection intra-veineuse favoriserait cette élimination rapide et s'opposerait en outre à l'emploi des doses fractionnées.

L'étude de l'élimination du salicylate permet de s'assurer que cette opinion est erronée. On peut avec les injections intra-veineuses seules maintenir l'organisme sous l'action constante d'une dose suffisante, utile de salicylate.

L'élimination urinaire ne permet qu'une approximation grossière de l'imprégnation de l'organisme par le médicament. Celui-ci en effet ne s'élimine pas seulement par le rein, mais par les feces, par la sueur, la salive (8). Normalement, la plus grande partie passe dans l'urine : 63 % environ (9) quelquefois même 80 %. Mais ces proportions sont variables. Elles tombent à 50 et même 25 % ainsi que nous avons pu le remarquer dans nos recherches. Ce fait s'observe lorsqu'on augmente les doses de salicylate au-dessus de 1 gramme ; quand on répète les injections pendant plusieurs jours de suite ; ou lorsqu'il existe un certain degré d'imperméabilité rénale.

Il ne s'agit pas seulement d'une rétention passagère,

car on ne retrouve dans les jours qui suivent qu'une très faible dose de la quantité détournée.

Il semble qu'au delà de 1 gramme, pour un rein normal, il s'établisse une élimination vicariante par les feces ou les sueurs, à moins que les doses détournées ne soient fixées dans les tissus. Il est également possible que l'organisme acquière l'aptitude de détruire le salicylate de soude.

Malgré ces causes d'erreur, l'élimination urinaire permet de connaître avec une certaine approximation la quantité de médicament qui circule dans l'organisme. L'erreur n'est en tous cas qu'une erreur par défaut. Lorsque l'on trouve dans l'urine un chiffre de salicylate de soude, on sait que la quantité qui a traversé l'organisme est au moins égale et plutôt supérieure.

TECHNIQUE

Pour suivre méthodiquement l'élimination du salicylate de soude par le rein, nous avons procédé de la façon suivante : Après avoir constaté que l'urine du malade ne contenait pas trace de salicylate, nous pratiquions une injection de valeur connue. Une heure après nous faisons vider la vessie et ainsi heure par heure, au cours de la journée jusqu'à 23 heures. A partir de ce moment, on donnait un bocal pour recueillir les urines de la nuit et le lendemain matin, nous recommencions à prendre les urines d'heure en heure.

METHODE DE DOSAGE

Nous avons eu recours au procédé colorimétrique.

Une solution-étalon, de concentration déterminée, donne avec le perchlorure de fer une coloration fixe.

L'urine à étudier (additionnée de perchlorure) est ramenée à cette coloration par une dilution convenable : une règle de trois donne la teneur en salicylate de l'échantillon étudié.

La solution-étalon que nous avons adoptée s'obtient ainsi :

A 100 cmc. d'une urine normale, on ajoute 0 gr. 60 de salicylate de soude (1) ; 2 cmc. d'acide chlorhydrique pur et 2 cmc. de perchlorure de fer.

On agite le mélange qui prend une coloration violette très foncée : c'est la *solution A*.

On prélève alors 1 cmc de cette solution A, et on l'étend à 100 cmc. avec de l'eau distillée. La solution obtenue a une coloration violet clair : c'est notre solution-étalon = *Solution B*.

La teneur en salicylate de cette solution B est facile à calculer. En effet :

100 cmc. de la solution A contiennent 60 cgr. de salicylate.

1 cmc. de la solution A contient 60 cgr. de salicylate.

100

(1) Pour plus de précision dans nos recherches, nous nous sommes servis, pour faire nos dosages, de la même solution recristallisée, que nous employions pour l'injection même.

Donc :

100 cmc de la solution B (= 1 cmc. de la sol. A),
contiennent 60 cgr de salicylate.

$$\frac{\quad}{100}$$

Et :

1 cmc. de la solution B contient 60 cgr, de
 $\frac{\quad}{100 \times 100}$

salicylate = 0 cgr. 006 de salicylate.

Chaque fois qu'une solution en expérience aura la même coloration que la solution-étalon, nous saurons donc qu'elle renferme : 0 cgr. 006 de salicylate par centimètre-cube.

PREPARATION DES URINES A EXAMINER

1° On procède à la *mesure du volume* des différentes émissions.

2° On ajoute alors dans chaque prise à étudier quelques gouttes d'acide chlorhydrique pur et une quantité suffisante de perchlorure de fer. (Ceci est affaire de tâtonnement et d'habitude. Il faut prendre garde de mettre trop de perchlorure, dont la coloration jaune dominerait et gênerait beaucoup la comparaison — et il faut en mettre assez pour saturer tout l'acide salicylique.)

Les urines ainsi préparées se colorent en violet plus ou moins foncé. Il ne reste qu'à comparer successivement toutes les prises à la solution-type pour connaître leur teneur en salicylate.

Pour faire cette comparaison, on dispose de deux éprouvettes graduées identiques : l'une dans laquelle est, à demeure, la solution-étalon ; l'autre dans laquelle on effectue peu à peu la dilution de l'urine examinée.

On prélève dans l'émission à étudier une quantité connue d'urine ; on l'étend d'eau distillée jusqu'à ce qu'on obtienne une coloration identique à la coloration-type, et l'on note le chiffre de la dilution effectuée.

Un calcul rapide donne la teneur en salicylate de l'émission considérée.

Par exemple, nous nous proposons de chercher le salicylate contenu dans une émission de 50 cmc. qu'il a fallu étendre 10 fois. Supposons que nous ayons opéré sur 1 cmc. prélevé sur l'urine étudiée ; il nous aura fallu, pour obtenir la coloration-type l'étendre à 10 cmc.

Mais nous savons que chaque cmc. de cette nouvelle solution renferme : 0 cgr. 006 ; ainsi les 10 cmc. contiennent : $0,006 \times 10$ centigr. de salicylate.

Or ces 10 cmc. contiennent autant de salicylate que 1 cmc. de l'urine à examiner avant dilution ; donc 1 cmc de cette urine contient :

$0,006 \times 10$ centigrammes de salicylate.

et l'émission totale de 50 cmc. contient :

$0,006 \times 10 \times 50$ centigrammes

$= 0,006 \times 10 \times 50$ grammes de salicylate.

100

D'une manière plus générale, appelant d la dilution nécessaire, q le volume de l'émission étudiée, le poids p , en grammes, de salicylate contenu dans cette émission, est donné par la formule :

$$p = \frac{0,006 \times d \times q}{100}$$

RESULTATS

Les résultats de nos recherches permettent d'affirmer, ainsi que l'avaient d'ailleurs établi les travaux de MM. Gilbert, Coury et R. Bénard, qu'avec les injections intra-veineuses de salicylate de soude, on peut maintenir l'organisme sous l'action constante du médicament.

Avec les doses de 1 gramme, l'élimination débute une demie-heure après l'injection. Elle se prolonge pendant 13 heures environ, chez un sujet jeune à perméabilité rénale normale (III.)

Avec les doses de 2 grammes, elle se poursuit pendant 18 à 24 heures (IV) avec les doses de 3 grammes 36 à 48 heures (V, VI)

Ces chiffres sont à peu près équivalents à ceux que l'on obtient lorsque le salicylate est donné par la bouche. Les chiffres publiés par les auteurs sont d'ailleurs assez variables.

Pour 1 gramme de salicylate ingéré, l'élimination se poursuit 12 à 21 heures ; pour des doses de 5 à 6 grammes, elle se prolonge 36 à 48 heures.

Les auteurs qui ont fait chez l'animal une étude comparée de l'élimination à la suite de l'ingestion et de l'injection intra-veineuse concluent que le début de l'élimination est plus tardif après ingestion, mais que la durée totale de l'élimination reste la même dans les deux cas (10).

Il faut d'ailleurs tenir compte dans cette étude du taux d'alcalinité des urines et de leur concentration (11). L'élimination s'accélère lorsque les urines sont alcalines. C'est ainsi qu'une élimination de 48 heures en urines alcalines se prolonge 96 à 120 heures en urines acides. On peut accélérer fortement l'élimination du salicylate en donnant de fortes doses de bicarbonate de soude ; ce qui n'est pas un avantage au seul point de vue de l'imprégnation de l'organisme par le médicament.

Il en est de même de la concentration des urines. En faisant ingérer de plus fortes quantités de liquide, l'élimination s'accélère et cela d'autant plus que l'on a à faire à des sujets plus âgés dont la capacité de concentration rénale est réduite.

Dans les recherches effectuées sur l'élimination du salicylate, on se préoccupe seulement de la durée de l'élimination, mais ce qui importe, ce n'est pas une élimination même prolongée de traces médicamenteuses, mais bien l'élimination d'une certaine dose. Au-dessous d'un certain chiffre, la dose de médicament qui traverse l'organisme est certainement inopérante. Il importe de savoir pendant combien de temps se poursuit l'élimination de doses moyennes utiles et

quelles sont les quantités de médicament qu'il faut introduire dans l'organisme pour le maintenir le plus longtemps possible sous l'action de ces doses.

Il n'est pas démontré, en effet, qu'il suffise d'augmenter la quantité injectée pour obtenir ce résultat. On sait que l'organisme se débarrasse d'autant plus vite d'une substance étrangère que la dose introduite est forte. Il fallait donc savoir si, en augmentant les doses, on ne retombait pas, après une élimination brutale transitoire, sur des chiffres équivalents.

Une injection de 1 gramme maintient pendant 7 heures une élimination horaire de 6 à 8 centigrammes, et pendant les 3 heures suivantes une élimination de 5 à 2 centigrammes (III).

Une dose de 1 gr. 80 maintient pendant 12 heures une élimination horaire de 7 à 10 centigrammes (IV).

Une dose de 3 grammes maintient pendant 15 heures une élimination horaire de 7 à 10 centigrammes et pendant les 8 à 15 heures suivantes une élimination oscillante de 5 à 2 centigrammes (V).

Les éliminations moyennées de 10 à 6 centigrammes représentent une assez forte imprégnation de l'organisme. Il suffit, en effet, de comparer ces chiffres avec les doses maxima éliminées qui sont de 13 centigrammes pour 1 gramme injecté ; de 17 centigrammes pour 1 fr. 80 ; et de 21 centigrammes pour 3 grammes.

Doses progressives. — (Sujet jeune. Rein normal).

Quantités injectées (grammes)	0,20	0,40	1 gr	1,80	3
Eliminations maxima	0,01 $\frac{1}{20}$	0,09 $\frac{1}{10}$	0,13 $\frac{1}{10}$	0,17 $\frac{1}{10}$	0,21 $\frac{1}{5}$
Eliminations } valeurs moyennes } durée		0,07 × 5 h	0,08 { 0,06 { × 7 h	0,10 { 0,07 { × 12 h	0,10 { 0,07 { × 15 h
Eliminations } valeurs faibles } durée	0,005 × 4 h.	0,05 { 0,02 { × 4 h.	0,05 { 0,02 { × 3 h.	0,05 { 0,02 { × 5 h.	0,05 { 0,02 { × 8 à 15 h.
Traces — Durée	2 h.		3 h	5 h	13 à 24 h. ou 48 h.
Total éliminé (proportion à la dose injectée)	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{2}$

Ce sont la durée et la valeur de ces doses moyennes qui sont surtout importantes à considérer, beaucoup plus que la durée totale de l'élimination. On se rend compte par ces chiffres de l'action d'une seule injection de 3 grammes.

Indépendamment de ces doses moyennes, il n'est pas sans intérêt de considérer la dose initiale injectée.

Bien que l'élimination passe rapidement par un maximum dès la première ou la deuxième heure, maximum qui permet à l'organisme de se débarrasser très vite d'une grande partie du médicament, cette

dose initiale, même transitoire, joue certainement un rôle dans la stérilisation de l'organisme. Cette action de choc, même passagère, n'est pas négligeable et les doses de 3 grammes sont certainement utiles à ce point de vue dans les premières périodes de la maladie. (Chez des sujets à perméabilité rénale normale.)

Il est un autre chiffre qu'il importe de considérer dans le cycle de l'élimination : c'est celui du total de salicylate retrouvé dans les urines, en comparaison de la quantité injectée.

Avec une injection de 1 gramme, la dose totale retrouvée est de 0,75 centigrammes : soit les $\frac{4}{5}$ (III).

Elle n'est plus que des $\frac{2}{3}$ avec 1 gr. 80 (IV) et seulement de la $\frac{1}{2}$ avec 3 grammes (V).

Si l'on poursuit les recherches pendant les jours qui suivent l'injection, on retrouve quelquefois de petites quantités, mais très minimes. Ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, il ne s'agit donc pas d'une rétention temporaire avec laquelle il faille compter. Il s'agit d'une spoliation par d'autres voies d'élimination, d'une destruction par l'organisme du salicylate ou d'une fixation définitive de ce médicament sur certains tissus.

Le même fait s'observe lorsqu'on pratique deux injections par 24 heures ou lorsque les injections sont répétées pendant plusieurs jours de suite. Les chiffres d'élimination se trouvent par là même modifiés.

C'est ainsi qu'une injection de 1 gramme, répétée chaque jour, maintient pendant 6 heures une élimination horaire de 0,05 à 0,06 centigrammes et pendant

les 12 heures suivantes une élimination de 0,03 centigrammes (VIII.)

Comparées à l'élimination d'une seule injection de 1 gramme, les éliminations moyennes sont un peu plus faibles, mais plus longtemps prolongées.

Une injection de 3 grammes répétée chaque jour, maintient pendant 6 heures une élimination horaire qui s'abaisse progressivement de 0,09 à 0,05 centigrammes ; et pendant les 12 heures suivantes une élimination horaire qui s'abaisse de 0,06 à 0,04 centigrammes (IX.)

Comparées à l'élimination d'une seule injection de 3 grammes, les éliminations moyennes sont plus faibles et ne se prolongent pas plus longtemps.

D'ailleurs, il suffit de suivre les chiffres donnés par le total éliminé pour expliquer ces variations.

L'élimination de 1 gramme répond aux 4/5 le premier jour et tombe à la moitié les jours suivants (VIII).

L'élimination de 3 grammes répond à la moitié dès le premier jour et tombe au tiers, puis au quart les jours suivants (IX).

*Doses répétées de 1 gr. par jour. —
(Sujet jeune. Rein normal).*

	1 ^e Inj.	2 ^e Inj.	3 ^e Inj.	4 ^e Inj.
Eliminations moyennes	0,05 pdt 6h.	0,06 pdt 6h. 0,03 p. 18h.	0,04 pdt 6h. 0,03 p. 18h.	0,05 pdt 6h. 0,02 p. 18h.
Total éliminé	$\frac{4}{5}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

Doses répétées de 3 gr. par jour

	1 ^e Inj	2 ^e Inj.	3 ^e Inj	4 ^e Inj.	5 ^e Inj.
Éliminations moyennes	0,09 pdt 6 h. 0,06 p. 18 h.	0,08 pdt 6 h. 0,05 p. 18 h.	0,06 pdt 6 h. 0,04 p. 18 h.	0,04 pdt 6 h. 0,04 p. 18 h.	0,06 pdt 6 h. 0,04 p. 18 h.
Total éliminé	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{3}$

Ces résultats permettent de conclure qu'il n'y a pas de rétention de salicylate et partant pas d'accumulation d'une dose de médicament susceptible de se mobiliser secondairement, du moins pour les doses étudiées et avec une perméabilité rénale normale. Ceci explique également que, malgré la répétition des doses l'élimination n'est ni plus intense, ni beaucoup plus prolongée qu'avec une dose isolée. C'est la conclusion à laquelle Ehrmann était également arrivé après l'étude du cycle d'élimination avec des doses de 5 gr. ingérées (11).

Ces conclusions ne s'appliquent pas aux cas d'imperméabilité rénale. Le début de l'élimination est alors retardé ; en outre on n'observe pas de maximum dans les heures qui suivent l'injection. Grâce à cela, l'organisme ne se débarrasse que lentement et régulièrement des doses injectées. En sorte que les doses

moyennes actives sont retenues plus longtemps dans l'économie.

Avec 1 gramme, on maintient une élimination horaire de 0,05 centigrammes pendant 11 heures (XI) au lieu de 0,06 à 0,08 centigrammes pendant 7 heures pour un rein normal.

Pour des doses plus élevées de 3 grammes, on n'observe pas de grandes différences, du moins pour des reins dont la perméabilité est relativement peu réduite. La durée totale de l'élimination est prolongée avec 3 grammes pendant 48 heures et quelquefois plus ; avec 6 grammes pendant 5 à 6 jours (XII).

Avec les doses répétées, l'élimination se prolonge davantage encore : 6 à 8 jours après la dernière injection (XIII).

C'est dans ces circonstances qu'il faut redouter l'accumulation du salicylate ; l'étude de l'élimination urinaire est un guide précieux pour régler les doses.

L'étude du total éliminé montre d'ailleurs qu'avec l'imperméabilité rénale, la spoliation du médicament s'exagère : avec une seule dose de 1 gramme, on ne retrouve que la moitié, et parfois moins, au lieu des $4/5^e$ pour un rein perméable (XI).

Doses progressives. — (Sujet âgé. Perméabilité rénale un peu réduite).

Quantités injectées (grammes)	1 gr.	3 gr.
Elimination maxima	0,03 pas de maximum	0,07 à 0,10 pas de maximum
Eliminations moyennes { valeurs durée	0,05 × 11 h.	0,10 à 0,07 × 15 h.
Eliminations faibles		
Traces	24 à 48 h. et plus	24 h. à 3 ou 6 jours
Total éliminé (proportion à la dose injectée)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

Tout ceci démontre que les petites doses sont suffisantes, lorsque la perméabilité rénale est réduite, pour maintenir l'organisme sous l'action constante du médicament.

Par contre, ces petites doses sont insuffisantes chez les sujets à perméabilité rénale normale. Non seulement la dose de choc est faible, mais l'élimination horaire est insuffisante.

Avec des doses de 0 gr. 20, on maintient pendant 4 heures une élimination infime de 0,009 à 0,006 (I) avec des doses de 0 gr. 40, on maintient pendant 5 heures une élimination de 0,07 et pendant les 4 heures suivantes une élimination qui tombe de 0,05 à 0,02 centigrammes (II).

Ces chiffres, aussi bien que l'observation clinique, démontrent que les petites doses proposées par Mendel sont tout à fait insuffisantes dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, chez des sujets jeunes à reins perméables.

A. - Sujets jeunes. - Reins normaux

UNE SEULE INJECTION

I. — M. F. A..., 13 ans.

Injection de salicylate : 0 gr. 20

Heures	Salicylate (en grammes)
1/2	traces
1 ^e	0,0109
2 ^e	0,0111
3 ^e	0,0064
4 ^e	0,0094
5 ^e	traces
Ensuite	traces inappréciables
Total	0,038

II. — M. R..., 19 ans.

Injection de salicylate : 0 gr. 40

Heures	Salicylate (en grammes)
1 ^e	traces
2 ^e	0,004
3 ^e	0,003
4 ^e	0,009
5 ^e	0,002
6 ^e	0,007
7 ^e	0,002
8 ^e	0,002
9 ^e	0,001
10 ^e	0,003
à partir de la 11 ^e	néant
Total	0,03

III. — M. L. A..., 13 ans.

Injection de salicylate : 1 gramme

Heures	Salicylate (en grammes)
1 ^{re}	0,133
2 ^e	0,084
3 ^e	0,057
4 ^e	0,048
5 ^e	0,067
6 ^e	0,087
7 ^e	0,081
8 ^e	0,047
9 ^e	0,027
10 ^e	0,033
11 ^e	0,014
12 ^e	0,007
nuit	
12 ^e à 2 ^e	0,094 ; moyenne horaire : 0,007
Total	0,78

IV. — M. P. L..., 13 ans.

Injection de salicylate : 1 gr. 80

Heures	Salicylate (en grammes)
1 ^{re}	0,178
2 ^e	0,165
3 ^e	0,045
4 ^e	0,092
5 ^e	0,093
6 ^e	0,103
7 ^e	0,115
8 ^e	0,075
9 ^e	0,077
10 ^e	0,078
11 ^e	0,094
12 ^e	0,072
12 ^e à 22 ^e	0,123 ; moyenne horaire : 0,012
22 ^e à 24 ^e	0,000
Total	1,315

V. — M. P. L..., 13 ans.

Injection de salicylate : 3 grammes

Heures	Salicylate
1 ^{re}	0,136
2 ^e	0,217
3 ^e	0,087
4 ^e	0,116
nuit	
4 ^e à 12 ^e	0,345 ; moyenne horaire : 0,04
13 ^e	0,010
14 ^e	0,036
15 ^e	0,065
16 ^e	0,080
17 ^e	0,090
18 ^e	0,076
19 ^e	0,032
20 ^e	0,033
21 ^e	0,067
22 ^e	0,029
23 ^e	0,027
24 ^e	0,024
25 ^e	0,027
25 ^e à 40 ^e	traces
Total	1,444

VI. — M. D..., 20 ans.

Injection de salicylate : 3 grammes

Heures	Salicylate
1 ^{re} à la 6 ^e	0,569
7 ^e — 18 ^e	0,714
19 ^e — 24 ^e	0,251
25 ^e — 30 ^e	0,457
31 ^e — 42 ^e	traces
42 ^e — 48 ^e	traces
49 ^e — 54 ^e	0,195
55 ^e — 66 ^e	traces
67 ^e — 72 ^e	traces
73 ^e — 78 ^e	traces
79 ^e — 90 ^e	néant
91 ^e — 96 ^e	néant
Total	1,886

VII. — M. W..., 18 ans (sujet ayant déjà reçu antérieurement du salicylate à haute dose et prolongé en ingestions et injections. Constante d'Ambard = 0,076.

Injection de salicylate : 3 grammes

Heures	Salicylate
15 ^e minute	0,023
1 ^{re} heure	0,166
2 ^e	0,099
3 ^e	0,075
4 ^e	0,093
5 ^e	0,048
6 ^e	0,097
7 ^e	0,071
8 ^e	0,069
9 ^e	0,176
10 ^e	0,091
11 ^e	0,063
12 ^e à 23 ^e	0,542 ; moyenne horaire : 0,05
24 ^e	0,023
25 ^e	0,013
26 ^e	0,032
27 ^e	0,011
28 ^e	0,013
29 ^e	0,021
30 ^e à 33 ^e	traces
Ensuite	néant
Total	1,734

B. -Sujets Jeunes. - Reins Normaux.

INJECTIONS REPETEES

VIII. — M. A..., 19 ans.

1 gramme tous les jours pendant 5 jours

	Heures	Salicylate	Moyenne horaire
1 ^{re} journée	1 ^{re} à 6 ^e	0,283	0,05
1 ^{re} inject.	7 ^e à 18 ^e	0,176	0,01
1 gr.	19 ^e à 24 ^e	traces	
2 ^e journée	1 ^{re} à 6 ^e	0,402	0,07
2 ^e inject.	7 ^e à 18 ^e	0,369	0,03
	19 ^e à 24 ^e	traces	
3 ^e journée	1 ^{re} à 6 ^e	0,226	0,04
3 ^e inject.	7 ^e à 18 ^e	0,336	0,025
	19 ^e à 24 ^e	traces	
4 ^e journée	1 ^{re} à 6 ^e	traces	
4 ^e inject.	7 ^e à 18 ^e	0,231	0,02
	19 ^e à 24 ^e	0,239	0,04
5 ^e journée	1 ^{re} à 6 ^e	0,294	0,05
5 ^e inject.	7 ^e à 18 ^e	0,129	0,01
	19 ^e à 24 ^e	0,155	0,02
6 ^e journée plus d'inj.		Néant. Terminaison rapide de l'élimination 24 heures après la dernière injection.	
Total général		2,843	

IX. — M. B..., 25 ans.

3 grammes tous les jours pendant 5 jours

	Heures	Salicylate	total par 24 heures	Moyenne horaire
1 ^{re} journée 3 grammes	1 ^{re} à 6 ^e	0,564	= 1,346	0,09
	7 ^e à 18 ^e	0,725		0,06
	19 ^e à 24 ^e	0,056		0,009
2 ^e journée 3 grammes	1 ^{re} à 6 ^e	0,466	= 1,177	0,08
	7 ^e à 18 ^e	0,648		0,03
	19 ^e à 24 ^e	0,062		0,01
3 ^e journée 3 grammes	1 ^{re} à 6 ^e	0,369	= 0,92	0,06
	7 ^e à 18 ^e	0,491		0,04
	19 ^e à 24 ^e	0,057		0,01
4 ^e journée 3 grammes	1 ^{re} à 6 ^e	0,232	= 0,75	0,04
	7 ^e à 18 ^e	0,435		0,04
	19 ^e à 24 ^e	0,086		0,01
5 ^e journée 3 grammes	1 ^{re} à 6 ^e	0,36	= 1,032	0,06
	7 ^e à 18 ^e	0,492		0,04
	19 ^e à 24 ^e	0,18		0,03
6 ^e journée plus d'inj.		Traces indo-ables. L'élimination s ^e termine 30 heures après la dernière injection.		
Total général		5,231		

X. — M. L. A..., 12 ans.

Injections biquotidiennes

Doses injectées	1 ^{re} journée	2 ^e journée	3 ^e journée
	1 gramme	2 gr. matin 2 gr. soir	2 gr. matin 2 gr. soir
Heures	Salicylate retrouvé (en grammes)	Salicylate retrouvé	Salicylate retrouvé
1 ^e	0,133	0,031	0,066
2 ^e	0,084		0,010
3 ^e	0,057		0,080
4 ^e	0,048	0,140	0,039
5 ^e	0,067	0,068	0,048
6 ^e	0,087	0,045	0,040
7 ^e	0,081	0,064	0,031
8 ^e	0,047	0,047	0,027
9 ^e	0,027	0,079	0,023
10 ^e	0,033	0,069	0,025
11 ^e	0,014	0,015	0,045
12 ^e	0,007	0,046	0,048
nuit	moy.	moy.	moy.
13 ^e à 14 ^e	0,094 0,007	0,755 0,068	0,359 0,03
Total	0,78	1,375	0,853

X. — (suite).

Doses injectées	4 ^e journée	5 ^e journée	6 ^e journée
	2 gr. matin 2 gr. soir	2 gr. matin 2 gr. soir	2 gr. matin 2 gr. soir
Heures	Salicylate retrouvé	Salicylate retrouvé	Salicylate retrouvé
1 ^e	0,048	0,107	
2 ^e	0,081	0,007	0,120
3 ^e	0,148	0,234	0,147
4 ^e	0,035	0,013	0,209
5 ^e	0,060	0,025	0,097
6 ^e	0,055	0,042	0,165
7 ^e	0,115	0,081	0,036
8 ^e	0,075	0,042	0,007
9 ^e	0,130	0,027	0,038
10 ^e	0,060	0,066	0,057
11 ^e	0,057	0,054	0 10
12 ^e	0,004	0,048	0,10
nuit	moy.	moy.	moy.
13 ^e à 24 ^e	0,478 0.04	0,748 0.06	0,487 0.04
Total	1.40	1,444	1.569

C. = *Sujets agés - Perméabilité réduite*

UNE SEULE INJECTION

XI. — M. S. P..., 59 ans. Constante d'Ambard = 0,08.

Injection de salicylate : 1 gramme

Heures	Salicylate retrouvé (en grammes)
1 ^{re}	0,050
2 ^e	0,058
3 ^e	0,054
4 ^e	0,051
5 ^e	0,042
6 ^e	0,044
7 ^e	0,042
8 ^e	0,056
9 ^e	0,050
10 ^e	0,045
11 ^e	0,042
12 ^e	traces
nuît 13 ^e à 24 ^e	0,000
Total	0,537

XII. — M. R..., 72 ans. Constante d'Ambard = 0,105.

Injection de salicylate : 2 gr. 40.

Heures	Salicylate retrouvé (en grammes)
1 ^e	0.035
2 ^e	0.067
3 ^e	0,088
4 ^e	0.098
5 ^e	0,054
6 ^e	0,096
7 ^e	0,029
8 ^e	0,043
9 ^e	0,076
10 ^e	0,052
11 ^e	0,099
12 ^e	0,063
13 ^e	0,051
nuit	
14 ^e à 23 ^e	0,39 moyenne 0,039
24 ^e	0,030
25 ^e	0,012
26 ^e	0,012
27 ^e	0,015
28 ^e	0,003
29 ^e	0,003
30 ^e	0,005
31 ^e	0,003
32 ^e	0,003
Ensuite	Néant - Elimination terminée
Total	1,303

D. Sujets âgés - Perméabilité réduite.

INJECTIONS REPETÉES

Injection quotidienne :

XIII. — M. S..., 59 ans. Constante d'Ambard = 0,08.

1 gr. pendant 3 jours. 1 gr. 80 le quatrième jour.

	1 ^{re} journée	2 ^e journée	3 ^e journée	4 ^e journée
Doses inj.	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr. 80 dernière inject.
Heures	Salicylate	Salicylate	Salicylate	Salicylate
1 ^{re}	0,050	0,022	0,027	0,036
2 ^e	0,058	0,031	0,044	0,040
3 ^e	0,054	0,030	0,060	0,046
4 ^e	0,051	0,022	0,060	0,056
5 ^e	0,042	0,031	0,050	0,053
6 ^e	0,044	0,025	0,040	0,065
7 ^e	0,042	0,035	0,050	0,084
8 ^e	0,056	0,033	0,035	0,056
9 ^e	0,050	0,018	0,028	0,073
10 ^e	0,045	0,017	0,045	0,053
11 ^e	0,042	0,023	0,033	0,071
12 ^e	0,000	0,056	0,041	0,014
nuit			moy.	moy.
13 ^e à 24 ^e	0,000	0,000	0,287 0,025	0,420 0,035
Total	0,537	0,347	0,804	1,071

XIII. — FIN DE L'ELIMINATION

Heures comptées à partir de la dernière injection

5 ^e journée		6 ^e journée		7 ^e journée		8 ^e journée	
Heure	Salicylate	Heure	Salicylate	Heure	Salicylate	Heure	Salicylate
25 ^e	0,016	49 ^e	0,026	73 ^e	0,007	97 ^e	0,006
26 ^e	0,006	50 ^e	0,029	74 ^e	0,019	98 ^e	0,007
27 ^e	0,008	51 ^e	0,009	75 ^e	0,033	99 ^e	0,006
28 ^e	0,028	52 ^e	0,007	76 ^e	0,029	100 ^e	0,002
29 ^e	0,024	53 ^e	0,010	77 ^e	0,023	101 ^e	0
30 ^e	0,016	54 ^e	0,009	78 ^e	0,016	102 ^e	0
31 ^e	0,027	55 ^e	0,005	79 ^e	0,012		
32 ^e	0,024	56 ^e	0,002	80 ^e	0,010		
33 ^e	0,026	57 ^e	0,002	81 ^e	0,006		
34 ^e	0,032	58 ^e	0	82 ^e	0,003		
35 ^e	0,040	59 ^e	0	83 ^e	0,002		
36 ^e	0,046	60 ^e	0	84 ^e	0		
nuit	0,107 moy.	nuit	0,390 moy.	nuit	0,031 moy.		
37 à 48	0,01	61 à 72	0,03	85 à 96	0,003		
Total	0,401	Total	0,494	Total	0,196	Total	0,023

Total injecté : 4 gr. 80.

Total général éliminé : 3 gr. 88.

*E. - Recherches sur l'élimination
du salicylate de soude pris en ingestion
après cessation du traitement*

XIV. — M. E..., 16 ans. Sujet jeune.

Après quelques semaines de traitement.

Pas de retenue.

Heures à partir de la dernière prise	Salicylate urinaire
de la 12 ^e à la 18 ^e	traces faibles
— 19 ^e — 30 ^e	traces faibles
— 31 ^e — 36 ^e	traces très faibles
— 36 ^e — 42 ^e	néant
pendant 5 j. ensuite	néant

XV. — M. W..., 18 ans. Sujet jeune.

Après traitement prolongé pendant plusieurs mois.

Retenue : 4 gr. 39 rejetés en 72 heures.

Heures à partir de la dernière prise	Salicylate urinaire
de la 1 ^{re} à la 6 ^e	0,876
— 7 ^e — 18 ^e	0,844
— 19 ^e — 24 ^e	0,104
— 25 ^e — 30 ^e	0,211
— 31 ^e — 42 ^e	0,403
— 43 ^e — 48 ^e	0,570
— 49 ^e — 54 ^e	0,495
— 55 ^e — 66 ^e	0,741
— 67 ^e — 72 ^e	0,148
— 73 ^e — 96 ^e	traces indosables
après la 96 ^e heure	néant
Total du salicylate retenu	4,393

Sujet déjà âgé. Plusieurs semaines de traitement.

Sujet déjà âgé. Plusieurs semaines de traitement.

Retenue : 0 gr. 83 rejetés en 48 heures

Heures à partir de la dernière prise	Salicylate urinaire
de la 1 ^{re} à la 6 ^e	traces
— 7 ^e — 18 ^e	traces
— 19 ^e — 24 ^e	0,291
— 25 ^e — 30 ^e	0,495
— 31 ^e — 42 ^e	0,034
— 43 ^e — 48 ^e	traces
— 49 ^e — 54 ^e	traces faibles
— 55 ^e — 66 ^e	traces très faibles
— 67 ^e — 72 ^e	néant
après la 72 ^e heure	néant
Total du Salicylate retenu	0,820

Conclusions

Le salicylate de soude est un médicament spécifique du rhumatisme articulaire aigu, considéré lui-même comme une maladie infectieuse spécifique.

L'injection intraveineuse a le grand avantage d'éviter les troubles gastriques, de porter directement dans le sang, et au contact immédiat de l'endocarde le médicament spécifique.

L'injection intra-veineuse seule permet de poursuivre un traitement actif dans les formes graves avec intolérance gastrique absolue.

Lorsqu'il n'y a pas d'intolérance gastrique absolue, les injections sont combinées avec l'ingestion ; on diminue ainsi les quantités à ingérer, et l'on ménage la muqueuse gastrique ; en outre on agit plus rapidement et avec plus d'efficacité non seulement sur la polyarthrite, mais encore sur la septicémie même et ses complications viscérales cardiaques, pulmonaires ou cérébrales.

Le salicylate de soude employé doit être pur, débarrassé en particulier de toute trace d'acide libre, de phénol, de fer — Les solutions doivent être conservées dans des ampoules, en verre neutre, non coloré, et à l'abri de la lumière.

Les solutions sont diluées au 1/20° et même au 1/30° lorsque les veines sont de petit calibre. Les solutions concentrées sont irritantes pour l'endothélium des veines, l'endocarde, et altèrent les globules rouges.

Dans le traitement intra-veineux exclusif, on injecte 2 à 3 grammes, deux fois par 24 heures, lorsque la perméabilité rénale est normale.

Dans le traitement mixte, on injecte 2 à 3 grammes dans les veines et dans la seconde partie de la journée et la nuit, on donne par la bouche 3 à 5 grammes.

Lorsque l'état fébrile et les manifestations morbides s'atténuent, les doses sont progressivement diminuées, les injections intra-veineuses réduites à 1 gramme et même pratiquées seulement tous les 2 à 3 jours ; tandis que par voie buccale on donne 2 à 3 grammes.

Lorsque la poussée aiguë est terminée, le traitement salicylé doit être poursuivi systématiquement pendant les 12 à 18 mois qui suivent : on donnera, pendant 10 jours chaque mois, 2 à 3 grammes de salicylate soit en ingestion, soit en injection.

Ce traitement systématique permet de prévenir les récurrences, surtout dans les formes qui ont été immédiatement et vigoureusement traitées dès la première crise.

Les doses de salicylate à donner varient avec le degré de perméabilité rénale : il faut surveiller l'élimination du salicylate dans les urines.

L'examen de l'élimination urinaire permet en outre d'affirmer que malgré la rapide élimination du sali-

cylate, les injections intra-veineuses sont capables de maintenir l'organisme sous l'action constante du médicament.

Vu, le président de thèse :
JEANSELME.

Vu, le Doyen :
M. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
M. APPELL

Bibliographie

1. MANQUAT. — Traité de Thérapeutique.
2. MENDEL. — Therapeut. Monatshefte. Avril 1904 (Berlin).
3. G. SÉE. — De l'acide salicylique et du Salicylate de soude dans le Rhumatisme articulaire aigu (Bull. médical de Paris. 1887).
4. JOSUÉ. — Paris Médical. 1^{er} Nov. 1913.
5. R. LUTEMBACHER. — Le traitement du Rhumatisme articulaire aigu par le Salicylate de soude. (Presse Médicale, 9 Nov. 1921).
6. R. LUTEMBACHER. — Le Salicylate de soude en injections intra-veineuses. (Soc. de Biologie. Séance du 21 mai 1921).
7. A. GILBERT ; A. COURY et R. BÉNARD. — Les injections intra-veineuses de Salicylate de soude dans le traitement du Rhumatisme articulaire aigu. (Soc. de Biologie. Séance du 23 juillet 1921).
8. LINOSSIER et LANNOIS. — Cit. par Lemoine (Soc. Méd. des Hôp. Séance du 7 mai 1897).
9. FASER et FRIEDBERGER. — Neues Repert. für Pharm. 1875.
10. BLANCHIER. — L'action physiologique du Salicylate de soude (Thèse Paris. 1879).
11. EH RMANN. — München. Medic. Wochenschrift, 1907 (T. 2).
12. AMEARD. — Physiologie normale et pathologique des Reins.
13. G. SÉE. — Bull. de l'Ac. de Méd. (T. VI).
14. ACHARD et CASTAIGNE. — L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée (Œuvre médico-chirurgicale, Paris 1900).
15. GÜBLER. — Journal de Pharmacie et de Chimie (4^e Série. T. 27 et 29).
16. BYASSON. — Journal de Thérapeutique, 1878.
17. A. GAURLIER. — L'Élimination du Salicylate de soude chez les enfants. (Thèse Paris 1913).
13. TACHAU. — Du passage des médicaments dans la sueur. (Archiv. für experiment. Path. u. Pharm. 1911. T. 66).
19. CHOPIN. — Bull. de Therapeutique (Cit. par Journ. de Pharm. et de Chimie. 5^e Série. T. 19).



